

Анализ Ассоциации Полиморфизма Генов Системы Гемостаза При Синдроме Ограничения Роста Плода

1. Аслонова Махлиё Журабоевна

Received 2nd Oct 2023,
Accepted 19th Oct 2023,
Online 23rd Nov 2023

¹ Бухарский Государственный медицинский институт. Бухара

Аннотация: В статье приводится молекулярно-генетическое исследования полиморфизма гена интегрин альфа-2 (гликопротеин Ia/IIa тромбоцитов) (ITGA2) и гена Gp-IIIa (GPIIb/IIIa) ITGB3 у беременных с синдромом ограничения роста плода. Результаты исследования показали, что функционально неблагоприятный аллель Т и ассоциация полиморфизма генотипа С/Т полиморфизма гена ITGA2- α 2 не является значимым детерминантом повышенного риска развития СОРП в Узбекистане ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$).

Ключевые слова: синдром ограничения роста плода, ген тромбоцитарный мембранны, ген ITGA2, ITGB3.

Существует множество факторов риска, приводящих к развитию синдрома ограничения роста плода (СОРП), что свидетельствует о полиэтиологическом характере этого осложнения. Согласно современным представлениям, с развитием молекулярной биологии, биотехнологии и генной инженерии большое внимание уделяется изучению полиморфных аллелей «трансмиссионных» генов, которые приводят к патологическим изменениям в организме, в результате измененных продуктов метаболизма физических химические свойства и функциональная активность [1,3].

В последнее десятилетие все большее значение приобретают исследования, посвященные изучению полиморфизмов генов, которые имеют потенциальное значение для диагностики заболеваний, приводящих к ухудшению качества жизни. Большая часть работ, сегодня, сосредоточена на изучении генов, особенно генов системы гемостаза (PAI-1, рецепторы тромбоцитов) и генов фолатного цикла (MTHFR, MTRP) при беременности, отягощенной задержкой роста плода [2,4,6]. В результате современных исследований полиморфизм гена фибриногена (FGB) включен в перечень маркеров, ведущих к неблагополучному прерыванию беременности [7,9].

В Узбекистане очень мало исследований полиморфизма генов FGB и PAI-1 при синдроме потери плода [5-44]. В связи с чем остается актуальным изучение полиморфизма генов, ответственных за синтез ряда факторов системы свертывания крови, приводящих к тромбообразованию, что привело к возникновению нового направления - учения о тромбофилии. Наследственные состояния, связанные с генными мутациями, приводят к

выделению в отдельную группу тромбофилий. В исследованиях посвященных полиморфизму и аллельным вариантам генотипа NOS3 гена rs1799983 гена G/T у беременных с синдромом ограничения роста плода, полученные результаты показали, что ассоциация полиморфизма rs1799983 G/T гена NOS3 у беременных не имеет прогностического значения в развитии синдрома ограничения роста плода и является недостоверной ($r>0,05$) что имеет немаловажное значение при разработке дальнейшей тактики ведения [8,10].

Цель исследования: разработать критерии прогнозирование развития синдрома ограничения роста плода на основе определения молекулярно-генетических маркеров.

Объектом исследования явились 120 беременных на сроках гестации до 36 недель. Все обследованные женщины были разделены на следующие группы: I группа - основная группа, которую на момент исследования составили 44 беременных, у которых во время беременности развился СОРП. Во II группу были отобраны 46 беременных с риском СОРП, и наличием гена ITGB3 в гомозиготном состоянии в генотипе. Контрольную группу составили 30 относительно здоровых беременных.

Средний возраст беременных в основной группе составил $26,78 \pm 0,63$ года, в контрольной - $26,20 \pm 0,9$ года (варьировал от 19 до 37 года) ($p < 0,05$).

Анализ полученных данных по месту жительства беременных показал, что 46 пациенток (51,1%) основной группы проживают в городах (преимущественно городские), 44 (48,9%) - в сельской местности. В контрольной группе были получены данные, близкие к вышеприведенным: 16 женщин, проживали в городе (53,3%); в сельской местности - 14 (46,7%).

Репродуктивная функция беременных, включенных в исследование, оценивалась с учетом количества беременностей в анамнезе и их исхода. При анализе соотношения беременностей с СОРП при беременности установлено, что данная патология достоверно развивается у женщин, у которых было многоплодие (16% против 1% в контрольной группе, $p < 0,05$).

Во всех группах большинство составляли первобеременные и впервые родившие пациентки: 19 (21,1%) и 16 (17,8%), соответственно, в основной группе 10 (33,3%) и 10 (33,3%). соответственно) в контрольной группе 3%).

При изучении акушерского анамнеза женщин, в анамнезе больных СОРП, невынашивание беременности (10% против 1% в контрольной группе, $p < 0,05$), преждевременные роды (11,6% против 3,3% в контрольной группе, $p < 0,05$) и СОРП (22% против 1% в контрольной группе, $p < 0,05$) при предыдущих беременностях достоверно регистрировались. Исследуемые группы были сходны по другим показателям акушерского анамнеза.

Анализ структуры гинекологических заболеваний у обследованных женщин показал, что в основной группе часто встречались воспалительные заболевания органов малого таза и гениталий (эндометрит, кольпиты) соответственно у 34 (37,8%) и миома матки у 14 (15,5%) женщин.

Анамнез обследованных женщин показал наличие различных соматических заболеваний. В основной группе соматическая патология, такая как анемия (95%), варикозное расширение вен (30%), инфекции мочевыводящих путей (4%) и хроническая артериальная гипертензия (13%), выявлялась чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, при изучении анамнеза обследованных пациенток наиболее важными факторами риска развития СОРП у беременных являются отягощенный анамнез по акушерству и гинекологии, а также высокая частота соматической патологии. По результатам молекулярно-

генетических исследований, распределение аллелей полиморфизма С/Т гена ITGA2- α 2 в контрольной группе выявило наличие положительного аллеля С в 95% случаев, тогда как отрицательный аллель Т наблюдался в 5% случаев, что является достоверным. В основной группе беременных с СОРП частота выявления С-положительного аллеля составила 94,3%, тогда как мутантный Т-аллель наблюдался в 5,6% случаев.

Анализ ассоциации полиморфизмов генотипов гена ITGA2- α 2 в контрольной группе беременных показал, что ассоциация полиморфизмов С/С положительных генотипов наблюдалась у 90%, а гетерозиготных С/Т генотипов - у 10% оказалось в 12,3 раза ниже ($P<0,05$) соответственно по сравнению с показателями генотипа С/С. В это время выявление ассоциаций полиморфизма гомозиготных генотипов С/С в имеющейся группе беременных с СОРП составило 88,6%, а выявление гетерозиготных вариантов генотипов С/Т – 11,4% соответственно. Полученные данные показали, что гетерозиготный вариант С/Т был в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе.

С целью детальной оценки аллельного варианта полиморфизма гена «сосудистой системы» гена - ITGA2- α 2 (PLAN) в механизме развития синдрома задержки роста плода 120 беременных были разделены на 2 группы: I - беременные с СОРП (44) и II группа - беременные с риском СОРП (46), III группа контрольная группа 30 условно здоровые беременные (табл. 1).

Таблица 1. Частота распределения генотипов полиморфизма С/Т гена ITGA2- α 2 (PLAN) в группах беременных с учетом СОРП.

Группы	Частота аллелей				Частота распределение генотипов					
	С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
	n*	%	n*	%	N	%	N	%	n	%
1 Основная группа (беременные с СОРП) n=44	83	94,3 2	5	5,68	39	88,6 4	5	11,3 6	0	0
2 Группа сравнения (беременные с риском СОРП) n=46	88	95,6 5	4	4,35	42	91,3	4	8,7	0	0
3 Контрольная группа n=30	57	95	3	5	27	90	3	10	0	0

Примечание: n –число обследованных пациентов;

Как видно из таблицы, выявление положительных аллельных вариантов ITGA2- α 2 (PLAN) гена С в группе беременных с риском СОРП и в контрольной группе составило 95,6% и 95% соответственно, в то время как в группе беременных с СОРП этот показатель был 94,3%. Отрицательный аллель Т отмечен у 5,6% беременных в группе с СОРП, что в 1,3 раза выше, чем у беременных без СОРП, у которых этот показатель составил 5%.

Выявление ассоциации полиморфизма гена ITGA2- α 2 (PLAN) с положительными генотипами С/С в группе беременных без СОРП составила 90%, в то время как в группе беременных с СОРП этот показатель составил 88,6%. Гетерозиготный вариант С/Т генотипа гена ITGA2- α 2 (PLAN) составил 11,3% в группе беременных с СОРП и 10% в группе беременных, не болевших СОРП соответственно. Среди 44 беременных с тяжелой СОРП этот показатель составил 3 (7,5%), 22 (50%) при II степени и 14 (35%) при III степени.

Результаты выявления ассоциаций полиморфизма гена ITGA2- α 2 (PLAN) оценивали с учетом степени тяжести СОРП. С/С-положительные генотипы по гену ITGA2- α 2 (PLAN) присутствовали у 4 женщин (11,1 %) с I степенью инвалидности, у 19 женщин с II степени

СОРП (52,7 %) и у 13 женщин с III степени СОРП. 36,1%. В это время С/Т-отрицательные генотипы выявлены у 2 беременных с I степенью СОРП I и у 1 женщины с II и III степенью.

Анализ результатов исследования показал, что при гетерозиготном варианте ассоциации полиморфизма гена ITGA2- α 2 уровень фибриногена повышается в 1,2 раза в группе беременных с СОРП, что приводит к увеличению риска развития воспалительных процессов и образование тромбов. С/Т полиморфизм гена ITGA2- α 2 не связан с риском развития СОРП ($\chi^2 = 0,2$; $P = 0,7$). Предварительный анализ молекулярно-генетических исследований показывает, что ассоциация полиморфизма гена ITGA2- α 2 с функционально негативным аллелем Т и ассоциация полиморфизма генотипа С/Т не является фактором риска развития развития СОРП в Узбекистане ($\chi^2 < 3,8$; $P > 0,05$).

Результаты молекулярно-генетического исследования проанализированы для оценки важности выявления ассоциации полиморфизма генотипов гена ITGB3.

Таблица 2. Частота распределения генотипов полиморфизма 1565 T>C гена Gr-IIIa (GP Ib/IIIa) ITGB3 в группах беременных с учетом СОРП и без

Группы	Частота аллелей				Частота распределение генотипов					
	T		C		T/T		T/C		C/C	
	n*	%	n*	%	n	%	N	%	n	%
1 Основная группа (беременные с СОРП) n=44	67	76,14	21	23,86	28	63,64	11	25	5	11,36
2 Группа сравнения (беременные с риском СОРП) n=46	75	81,52	17	18,48	32	69,57	11	23,91	3	6,52
3 Контрольная группа n=30	56	93,33	4	6,67	26	86,67	4	13,33	0	0

Примечание: n – число обследованных пациентов

Исследования показали, что распределение аллелей полиморфизма Т/С гена ITGB3 выявило наличие положительного аллеля Т в 93,3% случаев (56/60) беременных контрольной группы, в то время как отрицательный аллель С - в 6,67% (4) случаях. Частота выявления Т-положительного аллеля составила 76,1% (67/88), а мутантного аллеля С – 23,8% (21) в основной группе беременных с СОРП. Анализ выявления ассоциации полиморфизмов генотипов гена ITGB3 - в контрольной группе беременных - показал, что ассоциация полиморфизмов положительных генотипов Т/Т составила 86,6% (26/30), гетерозиготных генотипов Т/С – 13,3% (4/30). В это время гомозиготный вариант негативных генотипов гена ITGB3 составлял 11,4% (5/44) соответственно.

Анализ результатов молекулярно-генетического исследования показал, что полиморфизм Т/С гена ITGB3 не связан с риском развития синдрома ограничения роста плода. ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,7$). То есть, по предварительным данным, функционально отрицательный аллель Т полиморфизма Т/С гена ITGB3 является важным фактором риска развития синдрома задержки роста плода в популяции Бухарской области ($\chi^2 < 0,47$; $p > 0,05$).

Согласно таблице 3 достоверной разницы между ожидаемой и наблюдаемой частотами генотипов полиморфизма Т/С гена ITGB3 не выявлено. Наблюдаемая частота генотипов теоретически ожидаема и находится в балансе Харди-Вайнберга.

Таблица 3. Полиморфизм Т/С гена ITGB3 в основной группе беременных. Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по ХВБ

Аллели	Частота аллелей		
T	0,76		
C	0,24		
Генотипы	Частота генотипов		χ^2
	наблюдаемая	ожидаемая	
T/T	0,64	0,58	0,24
T/C	0,25	0,36	1,56
C/C	0,11	0,06	2,48
Всего	1	1	4,28
			0,04
			1

Из данных, представленных в таблице, видно, что полиморфизм гена ITGB3 Т/С гетерозиготный генотип имеет медленный рост частоты по сравнению у группы беременных, с СОРП с группой беременных, не страдающих СОРП.

Таблица 4. Частота ожидаемого и наблюдаемого распределения генотипов по полиморфизму Т/С гена ХВБ ITGB3 у беременных с риском СОРП

Аллели	Частота аллелей		
T	0,82		
C	0,18		
Генотипы	Частота генотипов		χ^2
	наблюдаемая	ожидаемая	
T/T	0,7	0,66	0,07
T/C	0,24	0,3	0,59
C/C	0,07	0,03	1,3
Всего	1	1	1,96
			0,162
			1

По рассчитанному Риск формирования у носителей отрицательного Т/С был в 1,3 раза выше, чем у носителей данного генотипа, т. е. разница между этими подгруппами была близка к статистически значимому уровню ($\chi^2 = 0,5$; $p = 0,17$). Полученные данные согласуются с данными литературных источников. Так, среди 40 беременных I-степень тяжести выявлена у 6 (15%), II-я степень - у 20 (50%) и III-я степень - у 14 беременных, что составило 35% случаев.

Распределение ассоциации полиморфизма генотипа T > C гена ITGB3 с учетом степени тяжести ITGB показало, что положительные генотипы T/T гена ITGB3 выявлялись у 3 из 30 беременных с СОРП I степени, а у 16/30 СОРП II степени тяжести, при III степени - в 11/30 соответственно.

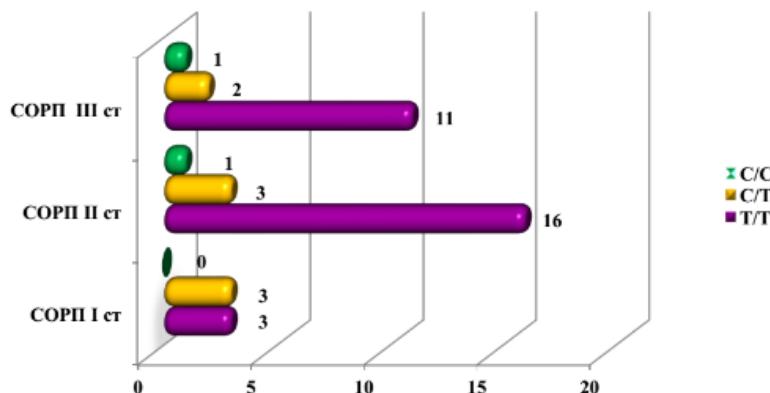


Рис. 7. Выявление ассоциации генотипа T>C гена ITGB3 у беременных с СОРП (абс)

В это время С/Т-негативные генотипы по гену ITGB3 выявлены при всех степенях тяжести - I и II - у 3 больных, III - от 8 до 2 больных. Гомозиготные нефункциональные генотипы С/С выявлены у беременных с СОРП II и III степени тяжести соответственно.

Анализ результатов, полученных при молекулярно-генетических исследованиях, свидетельствует о том, что выявление Т/С-негативных генотипов при первой, второй и третьей степени тяжести СОРП имеет важное значение для акушерской практики.

Проанализировано состояние концентрации фибриногена с ассоциацией полиморфизма генотипов Т/С гена ITGB3 с учетом СОРП у беременных. Уровень фибриногена в среднем составил $4,03 \pm 0,1$ г/л при отсутствии СОРП в контрольной группе, а в группе беременных с СОРП этот показатель составил в среднем $4,5 \pm 0,1$ г/л, что в 1,1 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

С учетом ассоциации полиморфизма генотипов гена ITGB3 в группе беременных с Т/С уровень фибриногена составил в среднем $4,3 \pm 0,1$ г/л при Т/Т положительном генотипе в 0,6 раз выше, однако показатели статистически не отличались ($p > 0,05$).

У больных с гетерозиготными генотипами Т/С гена ITGB3 в контрольной группе уровень фибриногена составил $4,4 \pm 0,1$ г/л, что в 1,1 раза выше, по отношению к беременным носительницам гомозиготного генотипа Т/Т. При сравнении показателей содержания фибриногена, нами установлено, что у беременных основной группы с гетерозиготным генотипом Т/С отмечается повышение в 1,1 раз по отношению к показателям контрольной группы ($4,7 \pm 0,1$ г/л; $P > 0,05$).

У беременных основной группы, согласно результатам гравидограммы, высота основания матки была ниже 10 процентилей ($P < 0,001$). По результатам гравидограммы было установлено, что высота дна матки у беременных женщин с риском СОРП в 1,1 и 1,2 раза меньше показателей в контрольной группе, хотя и были в пределах референсных показателей ($P < 0,05$). У 12% беременных женщин с риском развития СОРП высота дна матки составила ниже 10 процентилей.

Таблица 5. Результаты гравидограммы по контролю роста плода

Срок гестации	Высота дно матки, см		
	Основная группа, n=44	Группа сравнения, n=46	Контрольная группа, n=30
25 недель	$22,1 \pm 1,1^{**}$	$24,0 \pm 1,3^*$	$25,8 \pm 1,2$
27 недель	$24,1 \pm 0,92^{**}$	$25,7 \pm 0,78^*$	$27,1 \pm 0,9$
29 недель	$25,2 \pm 1,19$	$28,1 \pm 1,4$	$29,6 \pm 1,15$
31 недель	$28,4 \pm 1,5^*$	$30,4 \pm 1,03$	$31,2 \pm 1,03$
33 недель	$29,8 \pm 0,76^*$	$31,3 \pm 0,9$	$32,7 \pm 0,79$
35 недель	$30,9 \pm 1,04^{**}$	$32,9 \pm 1,5^*$	$34,1 \pm 1,23$
37 недель	$31,6 \pm 1,01^{**}$	$34,1 \pm 1,31$	$36,7 \pm 2,05$
39 недель	$32,8 \pm 1,4^{**}$	$35,8 \pm 1,3^*$	$37,9 \pm 1,95$

Примечание: показатель достоверны по сравнению с контрольной группой (* $P < 0,05$; ** $P < 0,001$).

Таким образом, анализ молекулярно-генетических исследований показал, что ассоциация функционально отрицательного аллеля S полиморфизма гена ITGB3 и полиморфизма генотипа Т/С являются одним из значимых факторов риска развития СОРП в Узбекистане. ($\chi^2 < 0,47$; $p > 0,05$).

Литература:

1. Ихтиярова Г. А., Аслонова М. Ж., Дустова Н.К. Ранние маркеры синдрома ограничения роста плода //Репродуктивная медицина. – 2020. – №. 3. – С. 48-51.
2. Aslonova MJ, Ikhtiyarova GA, Mavlyanova NN. Association of ITGB3 gene polymorphisms with the risk of developing fetal growth restriction syndrome. *MOJ Women's Health*. 2021;10(4):97–100. DOI: 10.15406/mojwh.2021.10.00296
3. Aslonova, M. J. The Nature of Disorders in the Mother-Placenta-Fetus System and Their Role in the Development of Fetal Growth Restriction Syndrome. *GAS*, 293, 00-5.
4. Aslonova, M. J., Ikhtiyarova, G. A., & Mavlyanova, N. N. (2021). Association of ITGB3 gene polymorphisms with the risk of developing fetal growth restriction syndrome. *MOJ Women's Health*, 10(4), 97-100.
5. Bakhadurovna, H. D., & Akmalovna, I. G. (2022). THE ROLE OF MULTIGENIC THROMBOPHILIA IN WOMEN WITH UNFAVORABLE OUTCOMES AFTER EXTRACORPOREAL FERTILIZATION. *ResearchJet Journal of Analysis and Inventions*, 3(1), 44-50.
6. Bakhodirovna, K. D. (2022). Thrombophlebia and Pregnancy, Predicting Perinatal Complications and Optimizing Administration Tactics. *International Journal of Culture and Modernity*, 13, 130-137.
7. Hafizova, D. B. (2023). EVALUATION OF THE SIGNIFICANCE OF THE G/A POLYMORPHISM OF THEF7 GENE IN THE DEVELOPMENT OF AN UNFAVORABLE IVF OUTCOME IN WOMEN WITH THROMBOPHILIA. *British Medical Journal*, 3(2).
8. Ikhtiyarova, G. A., Karimova, G. K., & Navruzova, N. O. (2019). KhairullaevCh. K. Ultrasound diagnostics of diabetic fetopathy in pregnant women with metabolic syndrome on the background of diabetes mellitus. *Medicine and sports*2019,(3-4), 56-58.
9. Ixtiyarova G.A.Ashurova N.G., ToshevaI.I.Predgravidary preparation of women with a high group of perinatal risks and inflammatory diseases of the genitals // European Journal of Research - Vienna, Austria, 2017. - №9-10. – С.53-62
10. Juraboyevna, A. M. (2022). Comparative Analysis of ITGB 3 Gene Polymorphism in Fetal Growth Retardation Syndrome. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*, 1(12), 64–72.
11. Karimova, G. K., Ikhtiyarova, G. A., & Muminova, N. K. (2021). Early biochemical markers and screening diagnosis of Gestational diabetes mellitus and its prevention during pandemic period. *Journal of Natural Remedies*, 22(1 (1)), 17-26.
12. Karimova, G. K., Navruzova, N. O., & Nurilloyeva Sh, N. (2020). An individual approach to the management of gestational diabetes. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(2), 6284-6291.
13. Komilovna, G. K. (2023). Clinical and Anamnestic, Laboratory and Instrumental Indicators of Pregnant Women with Gestational Diabetes. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(5), 390-398.
14. MJ, A., & Ikhtiyarova, G. A. (2022). The Nature of Disorders in the Mother-Placenta-Fetus System and Their Role in the Development of Fetal Growth Restriction Syndrome.
15. N.K. Dustova, G.S. Babadjanova, G.A. Ikhtiyarova PATHOGENETIC REASONS FOR THE DEVELOPMENT OF VARICOSE DISEASE IN PREGNANT WOMEN *Central Asian Journal*

of Pediatrics Volume 2, Issue 2 (2019)C. 78

16. Sh, I. A., Ikhtiyarova, G. A., Musaeva, D. M., & Karimova, G. K. (2020). Assessment of the status of pregnant women with diabetes mellitus infected with COVID-19. *New day in medicine*, 2, 30.
17. Аслонова , М. (2022). ҲОМИЛА ЎСИШИ ЧЕГАРАЛАНИШ СИНДРОМИ МАВЖУД ҲОМИЛАДОРЛАРДА ҲОМИЛАДОРЛИК ВА ТУГРУК КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ, ЯНГИ ТУГИЛГАН ЧАКАЛОКЛАР ҲОЛАТИНИ БАҲОЛАШ НАТИЖАЛАРИ. Евразийский журнал академических исследований, 2(13), 1211–1218.
18. Аслонова М., Ихтиярова, Г., & Дустова, Н. (2022). РАЗВИТИЕ ПЛОДА И ОСЛОЖНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК. Журнал вестник врача, 1(3), 113–116.
19. Аслонова М. Ж., Ихтиярова Г. А., Мавлянова Н.Н. ОЦЕНКА ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕГРИН АЛЬФА-2 (ГЛИКОПРОТЕИН IA/IIА ТРОМБОЦИТОВ PLAII)(ITGA2) У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА //NAZARIY va KLINIK TIBBIYOT. – С. 19.
20. Аслонова М.Ж., Ихтиярова Г.А., Хафизова Д.Б., Мирзоева М.Р. Микробиологическая и гормональная характеристика формирования неразвивающейся беременности// Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии. Сборник научных статей участников международной научно-практической конференции. УФА. - 2018. - С. 9-15.
21. Аслонова М.Ю. (2022). ПРИРОДА НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-Плод И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА. Седьмь ученых: Международный научно-исследовательский журнал , 3 (12), 1037–1047.
22. Аслонова Махлиё Джурабоевна. (2022). Оценка выявляемости полиморфизма гена интегрина альфа-2 (гликопротеина тромбоцитов Ia/IIa) (ITGA2) у беременных с синдромом задержки роста плода. Глобальное научное обозрение , 10 , 140–144.
23. Аслонова, М., Ихтиярова, Г., & Дустова, Н. (2020). РАЗВИТИЕ ПЛОДА И ОСЛОЖНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК. Журнал вестник врача, 1(3), 113-116.
24. Аслонова, М. Ж. (2022). Оценка выявляемости полиморфизма гена интегрин альфа-2 (гликопротеин ia/iiа тромбоцитов plaii)(itga2) у беременных с синдромом ограничения роста плода. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 377-382.
25. Аслонова, М. Ж. (2022). ҲОМИЛА ЎСИШИ ЧЕГАРАЛАНИШ СИНДРОМИ МАВЖУД ҲОМИЛАДОРЛАРДА ҲОМИЛАДОРЛИК ВА ТУГРУК КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ, ЯНГИ ТУГИЛГАН ЧАКАЛОКЛАР ҲОЛАТИНИ БАҲОЛАШ НАТИЖАЛАРИ. Евразийский журнал академических исследований, 2(13), 1211-1218.
26. Аслонова, М. Ж. (2022). Ҳомила Ўсиши Чегараланш Синдроми Мавжуд Ҳомиладорларда Интегрин Алфа-2 (Тромбоцитлар Гликопротеини Ia/Iia)(Itga2) Гени Полиморфизми Аниқланишини Баҳолаш. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMY JURNALI*, 1(5), 29-37.
27. Аслонова, М. Ж. (2023). Ҳомилани Ўсиши Чегараланиш Синдроми Муаммосининг Замонавий Жиҳатлари Ва Уни Тузатиш Усуллари. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMY JURNALI*, 2(11), 1-9.
28. Аслонова, М. Ж., Исматова, М. И., & Пулатова, Р. А. (2018). Современные аспекты индукции родов для подготовки шейки матки к родам на различных сроках

беременности. *Medical review*, 5, 59.

29. Аслонова, М. Ж., Ихтиярова, Г. А., & Мавлянова, Н. Н. (2022). Учредители: Институт иммунологии Академии Наук Республики Узбекистан. *ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ* Учредители: Институт иммунологии Академии Наук Республики Узбекистан ISSN: 2091-5853 КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ҲОМИЛА ЎСИШИНИ ЧЕГАРАЛАНИШ СИНДРОМИ, FETAL GROWTH RESTRICTION SYNDROME, ЭНДОТЕЛИАЛ ТИЗИМ ГЕНИ, ENDOTHELIAL SYSTEM GENE, ITGA2 ГЕН, ITGA2 GENE АННОТАЦИЯ: Мақолада ҳомила ўсишини чегараланиш синдроми бўлган ҳомиладор аёлларда интегрин альфа-2 (тромбоцитлар гликопротеин Ia/IIa)(ITGA2) генининг полиморфизмини молекуляр генетик тадқиқоти келтирилган. Тадқиқот мақсади. Бухоро вилояти ўзбек аҳолисида ҳомиладорликнинг физиологик кечиши ва ҳомила ўсишини чегараланиш синдроми бўлган аёлларда интегрин альфа-2 (тромбоцитлар гликопротеин Ia/IIa)(ITGA2) ген полиморфизми ассоциациясининг аниқланишини баҳолаши. Тадқиқот материаллари. 80 нафар 8-36 ҳафталик муддатдаги ҳомиладор аёллар текширилди: ҳомила ўсишдан қолиши синдроми бўлган 40 ҳомиладор аёл ва физиологик ҳомиладорлик билан 40 аёллар текширилди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ITGA2-а2 генининг номаъқул аллели T ва C/T полиморфизми ассоциацияси Ўзбекистонда ҳомила ўсиши чегараланиши синдромининг ривожланишида хавф кўрсаткичга эга эмаслиги ифодаланди ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$). The article presents a molecular genetic study of the polymorphism of the integrin alpha-2 (platelet glycoprotein Ia/IIa)(ITGA2) gene in pregnant women with fetal growth restriction syndrome. The aim of the study Evaluation of the detectability of the association of the integrin alpha-2 (platelet glycoprotein Ia/IIa)(ITGA2) gene polymorphism in women with the physiological course of pregnancy and fetal growth restriction syndrome in the Uzbek population of the Bukhara region. Materials and methods. 80 pregnant women were examined at the gestation period from 8-36 weeks: 40 pregnant women with fetal growth restriction syndrome and 40 women with physiological pregnancy. The results of the study showed that the functionally unfavorable T allele and the association of polymorphism of the genotype C/T polymorphism of the ITGA2-а2 gene is not a significant determinant of an increased risk of developing SORP in Uzbekistan ($\chi^2 < 3.8$, 10(1), 90).

30. Аслонова, М. Ж., Ихтиярова, Г. А., Хафизова, Д. Б., & Мирзоева, М. Р. (2018). Микробиологическая и гормональная характеристика формирования неразвивающейся беременности. In *Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии. Сб. науч. статей участников междунар. науч.-практ. конф* (pp. 9-15).

31. Ж., А. М. (2022). Выносимость полиморфизма Гена Интегрин Альфа-2 (Гликопротеин Ia/IIa Тромбоцитов PLAII) (ITGA2) У Беременных С Синдромом Ограничения Роста Плода. *Центральноазиатский журнал медицинских и естественных наук*, 3 (6), 377-382.

32. Ихтиярова Г.А. Диагностика, лечение и акушерская тактика при синдроме потери плода.- Ж:Новости дерматологии и репродуктивного здоровья №1.2016. С74-75.

33. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж. – Оценка морфологических изменений последов у женщин с антенатальной гибели плода. Тиббиётда янги кун. № 3 (19) 2017. Узбекистан

34. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Курбанова З.Ш., Калиматова Д.М. Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания. РМЖ. Мать и дитя. 2021;1:12-16. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16.

35. Ихтиярова, Г. А., Каримова, Г. К., Навruzova, Н. О., & Хайруллаев, Ч. К. (2019). Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии у беременных с метаболическим синдромом на фоне сахарного диабета. *Тиббиёт ва спорт*, (3-4), 56-58.

36. Каримова, Г. К. (2022). Гестацион Қандли Диабетда Ҳомиладорлик Ва Тұғруқни Олиб Бориш. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMY JURNALI*, 1(6), 180-192.

37. Каримова, Г. К. (2022). Гестацион қандли диабетни эрта ташхислашнинг биокимёвий скрининги. *Barqarorlik va yetakchi tadqiqotlar onlayn ilmiy jurnali*, 2(8), 199-212.

38. Каримова, Г. К., & Каримова, Г. К. (2023). Лаборатор-Инструментальные Показатели Беременных С Гестационным Диабетом. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMY JURNALI*, 2(10), 1-8.

39. Каримова, Г. К., & Ихтиярова, Г. А. (2021). ПОПУЛЯЦИИ И РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ. *Журнал теоретической и клинической медицины*, (6-1), 77-80.

40. Каримова, Г. К., Ихтиярова, Г. А., & Муминова, Н. К. (2021). Ранние биохимические маркеры и скрининг-диагностика гестационного сахарного диабета и его профилактика в период пандемии. *Журнал природных средств правовой защиты*, 22(1), 1.

41. Каримова, Г. К., Ихтиярова, Г. А., & Наврузова, Н. О. (2020). Скрининг диагностика гестационного диабета. *Новый день в медицине*, (1), 220-222.

42. Каримова, Г. К., Наврузова, Н. О., & Нуриллоева, Ш. Н. (2020). Индивидуальный подход к ведению гестационного диабета. *Европейский журнал молекулярной и клинической медицины*, 7(2), 6284-6291.

43. ТошеваИ.И., Ихтиярова Г.А. Морфологические и микробиологические изменения в плаценте у женщин с преждевременным излитьем околоплодных вод // Ж: Проблемы биологии и медицины №4.2(115) 2019 Самарканд. С 146-148

44. Хафизова, Д. Б., & Ихтиярова, Г. А. (2022). Оценка Роли Генетического Полиморфизма Факторов Системы Гемостаза Гена F3 В Развитии Тромбофилии У Женщин Узбекской Популяции. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMY JURNALI*, 1(5), 20-28.

45. Ismoilova M.Z. Modern Obstetric Aspects of Prognosis and Management of Post-Term Pregnancy.//International Journal of Health Systems and Medical Sciences, ISSN: 2833-7433 Volume2[No 4] April-2023 , P. 93-97.

46. Ismoilova M.Z. Preeclampsia in Multiparous Women and their Actions of the Body.// International Journal of Health Systems and Medical Sciences, ISSN:2833-7433,Volume 2[No 5] May-2023. P.269-275.

47. Ismoilova M.Z. PREGNANCY COMPLICATED BY PRETERM DELIVERY AND HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY. // Journey of Advanced Research and Stability, ISSN:2181-2608, Volume:03 Issue:04 /Apr-2023, P. 265-270.